Istituto di Patologia Speciale Medica della R. Univ. di Torino
Direttore: Prof. ANGELO CECONI

Dott. PAOLO PITOTTI, *Aiuto volontario*

Sulla presenza in uno stesso soggetto di tumori primitivi maligni a localizzazione multipla e di natura diversa (carcinoma dello stomaco e fibromixosarcoma del legamento largo di sin.)

Estratto da *Minerva Medica*
Anno XXIII - Vol. II - N. 44 (3 Novembre 1932)

TORINO
TIPOGRAFIA EDITRICE MINERVA
1932

Istituto di Patologia Speciale Medica della R. Univ. di Torino
Direttore: Prof. ANGELO CECONI

Dott. PAOLO PITOTTI, *Aiuto volontario*

Sulla presenza in uno stesso soggetto di tumori primitivi maligni a localizzazione multipla e di natura diversa (carcinoma dello stomaco e fibromixosarcoma del legamento largo di sin.)

Estratto da *Minerva Medica*
Anno XXIII - Vol. II - N. 44 (3 Novembre 1932)

TORINO
TIPOGRAFIA EDITRICE MINERVA
1932

Nel gruppo dei tumori primitivi multipli si distinguono: I) i tumori di eguale struttura e malignità; II) i tumori di diversa struttura ed eguale malignità; III) i tumori di diversa struttura e malignità.

Al 1° gruppo appartengono: A) i tumori multipli benigni (T.M.B.): *a*) di uno stesso organo, p. es.: i fibromiomi, i fibromi dell'utero, gli endoteliomi delle meningi (meningiomi), ecc.; *b*) di un organo doppio, per es.: adenocistomi delle ovaie, fibromi dei due reni, ecc.; *c*) di organi diversi: 1) dello stesso apparato o sistema: poliposi dello stomaco e del colon, fibromi dell'utero e delle ovaie; 2) di diversi apparati, o sistemi: fibromi dell'utero e dello stomaco, angioma cavernoso del fegato e del rene (Lewis), ecc.;

B) i tumori multipli maligni (T.M.M.): *a*) di uno stesso organo o sistema: linfosarcomi, mielomi, gliomi (Barbacci), cancri multicentrici (Borst) [questi tumori detti anche policentrici, pluricentrici, sono considerati da taluni autori distinti dai tumori multipli (Petersen, Bilello-Montanini, Camplani, ecc.) li ricordo qui come ho fatto sopra per i T.M.B. di uno stesso organo], sarcomi (Kaposi, Radaeli), ecc.); *b*) di un organo doppio: carcinomi delle due ovaie, delle due mammelle, ecc.; *c*) di organi diversi: 1) di uno stesso apparato o sistema: cancro dello stomaco e dell'esofago (Lubarsch), dell'utero e della tuba di Falloppio (Cordes), ecc., 2) di diversi apparati e sistemi: carcinoma della vescica e dell'ano (Nehrkorn), ecc.

Al 2° gruppo appartengono invece: A) T. M. B. di diversa struttura: *a*) di uno stesso organo o sistema:

fibroma e angioma del fegato, ecc.; *b*) di un organo doppio: ipernefroma di un rene, fibroma dell'altro, ecc.; *c*) di organi diversi: 1) di uno stesso apparato: poliposi del retto, fibroma dello stomaco, ecc., 2) di diversi apparati o sistemi: endotelioma delle meningi, adenoma dell'ipofisi;

B) T.M.M. di diversa struttura: *a*) di uno stesso organo: carcinomi diversi: dello stomaco (Hansemann, Versè, Bils, ecc.), della cistifellea (Mönckenberg), della mammella (Moresthein), sarcoma e carcinoma dell'utero (Niebergall), ecc.; *b*) di un organo doppio: sarcoma di una mammella, carcinoma dell'altra (Nehrkorn), fibroma sarcomatoso della surrenale D., ipernefroma maligno della surrenale S. (Pepino); *c*) di organi diversi: 1) di uno stesso apparato o sistema: sarcoma dello stomaco, carcinoma dell'esofago (Walter), ecc., 2) di diversi apparati o sistemi: sarcoma del mesentere, cancro dell'ovaia (Harbitz).

Al 3° gruppo appartengono i T. M. di diversa struttura e malignità (benigni e maligni): *a*) di uno stesso organo: cancro della portio, fibromiomi del fondo; *b*) di un organo doppio: adenocistoma di un'ovaia e cancro dell'altra (Harbitz); *c*) di organi diversi: 1) di uno stesso apparato o sistema: miomi uterini, cancro dell'ovaia, 2) di diversi apparati o sistemi: cancro del laringe ed endotelioma della dura (Harbitz).

Un caso che appartiene al secondo gruppo (B, c, 2, della tabella) è il seguente, osservato nella Clinica di Patologia Speciale Medica di Torino e che rendo pubblico col consenso del direttore Prof. A. Ceconi, nell'interesse della casistica clinica ed anatomopatologica.

D. A., di anni 68, operaia, entrata in Clinica il 1°-IV-1931. Nell'anamnesi notevole il fatto che la madre morì a 45 anni, all'epoca della menopausa, per disturbi dell'apparato genitale, che la paziente non sa bene definire, ma che fanno sospettare un tumore. Fino a pochi mesi or sono ha sempre goduto ottima salute. I suoi cicli mestruali, iniziatisi all'età di 16 anni, cessarono a 44 senza essere stati mai causa di disturbi degni di nota. E' sposata ed ebbe 4 gravidanze eutociche, di cui una gemellare. Buona mangiatrice e bevitrice di vino.

Tumori primitivi multipli [sincroni o metacroni (Bormann)]

- I — di eguale struttura ed eguale malignità . .
  - A) benigni appartenenti:
    - *a*) ad uno stesso organo o sistema
    - *b*) ad un organo doppio
    - *c*) ad organi diversi
      - 1) di uno stesso apparato o sistema
      - 2) di diversi apparati o sistemi
  - B) maligni appartenenti:
    - *a*) ad uno stesso organo
    - *b*) ad un organo doppio
    - *c*) ad organi diversi
      - 1) di uno stesso apparato o sistema
      - 2) di diversi apparati o sistemi
- II — di diversa struttura ed eguale malignità . .
  - A) benigni appartenenti:
    - *a*) ad uno stesso organo
    - *b*) ad un organo doppio
    - *c*) ad organi diversi
      - 1) di uno stesso apparato o sistema
      - 2) di diversi apparati o sistemi
  - B) maligni appartenenti:
    - *a*) ad uno stesso organo
    - *b*) ad un organo doppio
    - *c*) ad organi diversi
      - 1) di uno stesso apparato o sistema
      - 2) di diversi apparati o sistemi
- III — di diversa struttura e diversa malignità (uno o più maligni con uno o più benigni) appartenenti:
  - *a*) ad uno stesso organo
  - *b*) ad un organo doppio
  - *c*) ad organi diversi
    - 1) di uno stesso apparato o sistema
    - 2) di diversi apparati o sistemi

L'attuale sintomatologia si iniziò a carico dell'apparato digerente sei mesi circa prima dell'ingresso in clinica, senza alcun precedente, con un progressivo senso di prostrazione, con facile stanchezza, minore capacità al lavoro, diminuzione dell'appetito, repulsione per alcuni cibi, specie per la carne, frequenti eruttazioni, senso di ripienezza e di peso allo stomaco, impallidimento progressivo della cute e delle mucose visibili, e notevole perdita del peso, mentre la digestione si manteneva abbastanza regolare. Nelle ultime settimane comparvero edemi agli arti inferiori, che scomparivano col riposo notturno, inoltre aumento della sete, pollachisuria con nicturia.

Riferisco solo i dati principali riscontrati al suo ingresso: sviluppo scheletrico regolare, muscolatura ipotrofica, cute e mucose fortemente pallide; peso Kg. 54,5; edemi agli arti inferiori, turgore della pelle di tutto l'organismo. Ghiandole linfatiche superficiali non palpabili; non Troisier-Virchow.

L'esame degli organi toracici fece rilevare un ingrandimento in toto dell'area di ottusità del cuore ed un soffio dolce su tutti i focolai di ascoltazione; versamento pleurico di modico grado a destra.

L'esame fisico dell'addome in causa della grande tensione della parete non fu in grado di fornire dati di sicuro valore diagnostico; si notò solo la presenza di un modico versamento libero. A scopo diagnostico si procedette alle varie indagini. Con la radioscopia e grafia, previa introduzione della pappa di contrasto, lo stomaco apparve dilatato, inerte, tardo a svuotarsi, mentre in corrispondenza della piccola curvatura in vicinanza del piloro risultò evidente una zona dell'estensione di una moneta da 10 lire rimasta impervia al pasto opaco, a contorni irregolari e sfumati. Le ricerche del chimismo gastrico, eseguite ripetutamente, dimostrarono una lieve acidità con assenza di HCl. L'esame del contenuto gastrico rilevò sempre al microscopio globuli rossi e bianchi, muco, assenza di elementi cellulari atipici. Reazione del sangue colla benzidina positiva. Nelle urine, a peso sp. 1012 su 8 - 900 cc., leggero velo di albumina e tracce di indacano. Nelle feci non si trovarono parassiti, nè uova di parassiti e durante una dieta priva di carne, la reazione del sangue colla benzidina risultò positiva. Sangue Hgl 20, Gl. r. 1 milione e novecentomila, Val. gl. 0,66, poichilocitosi, anisocitosi, ipercromia, qualche normoblasto ortocromatico. Gl. b. 13.000 (Pl. n. 85, E. 0,6, B. 1, L. 8, M. 5, miel. 0,4 %). Reazioni di Wassermann e Meinicke negative. Pressione arteriosa 115/60. Funzionalità epatica discreta: urobilina assente, bilirubina indiretta nel siero mgr. 0,5 %.

Durante la permanenza della p. nella clinica si accentuò la sintomatologia gastrica: frequenti eruttazioni acide, rigurgito di sostanze ingerite anche lontano dai pasti, vomito. Negli ultimi giorni (giugno) nei momenti in cui la parete addominale si presentava meno tesa colla palpazione bimanuale fatta in corrispondenza della regione epigastrica e ipocondriaca sinistra si potè anche palpare una massa profonda alquanto dolente alla compressione. L'anemia si accentuò ulteriormente; aumentarono gli edemi e si accentuarono i segni di scompenso cardiaco fino a giungere all'anasarca totale. Con questi sintomi la paziente venne a mancare il 15-VI-1931, due mesi e mezzo dopo l'ingresso e nove mesi circa dall'inizio dei disturbi che la distolsero dal lavoro.

Diagnosi clinica: Carcinoma dello stomaco. Anemia a tipo secondario; insufficienza di cuore miocardica.

L'*autopsia* diede il seguente reperto (sorvolo sul reperto esterno che, sia pure aggravato, ripeteva quello riferito nell'esame obbiettivo): *Torace*: Pericardio, cosparso di piccole emorragie, contiene circa 200 cc. di liquido citrino limpido. Cuore flaccido e con scarso grasso sottoepicardico; coronarie non indurite. Aorta con rare placche di degenerazione grassa. Orifici valvolari atrioventricolari dilatati. Molto evidente tigratura del miocardio riscontrata sulla superficie endocardica del ventricolo sinistro, specie in corrispondenza dei mm. papillari, meno su quella del destro. Cavo pleurico obsoleto per estese aderenze a sinistra; occupato da un versamento di 500 cc. circa a destra; polmone edematoso nei lobi superiori ed in quello inferiore di sinistra, atelettasico (splenizzazione) alla base di destra; arterie medio calibro trombizzate.

Addome contiene circa due litri di liquido limpido citrino. Milza atrofica, con polpa scarsa e di colorito rosso scuro. Stomaco di volume alquanto superiore alla norma. Pars pilorica ingrossata e consistente. La mucosa presenta un lieve grado di stato mammellonare in corrispondenza della grande curvatura, del corpo e del fondo; è alquanto assottigliata lungo la piccola curvatura fino in prossimità della pars pilorica. A due dita trasverse dal piloro si osserva sulla piccola curvatura una massa vegetante, molle, ulcerata, della grandezza di mezzo mandarino, che sporge per circa 3 cm. nella cavità dello stomaco. Alcune ghiandole perigastriche situate in corrispondenza del tumore sono ingrossate (nocciola), rammollite, necrotiche al taglio.

Fegato di volume e peso poco variato, di consistenza alquanto aumentata, a superficie leggermente granulosa e di colorito roseo-giallastro. Nel lobo destro si palpa in profondità un nodo della grandezza di una grossa noce; un altro

piccolo nodo nel lobo sinistro. Al taglio si nota un aumento del connettivo interlobulare che rende la superficie leggermente granulosa ed una notevole anemia e degenerazione grassa del parenchima. Il nodo più grosso appare quasi capsulato, sporgente sulla superficie di taglio, di colorito biancastro con striature emorragiche. Presenta inoltre piccole zone di colorito grigiastro, di aspetto gelatinoso e di consistenza alquanto minore. Il nodo più piccolo ha al taglio un colorito omogeneamente biancastro, non è capsulato, ma infiltra il parenchima circostante e non sporge sulla superficie di taglio. Attorno a questo nodo si notano segni di infarcimento emorragico.

Genitali: Ovaie atrofiche e sclerotiche. Nel legamento largo di sinistra si rinviene una massa del volume di un piccolo arancio, dura, bernoccoluta, mobile e di colorito biancastro, sulla quale la sierosa appare liscia e sottile, tranne in corrispondenza di una zona grande quanto una moneta da 10 lire, ove è ispessita, biancastra ed infiltrata dal tumore. La massa tumorale al taglio si presenta bene capsulata, esclusa la zona suddetta, per lo più di colorito biancastro, in alcune parti giallastro, in altre rossastro e infine, in punti meno numerosi, grigiastro e di aspetto gelatinoso. Le stazioni linfatiche circostanti sono indifferenti.

Diagnosi anatomica: Carcinoma vegetante ulcerato dello stomaco. Tumore del legamento largo di sinistra. Insufficienza di cuore. Gastrite ipertrofica con zone atrofiche. Stato precirrotico del fegato. Anemia profonda. Organi in degenerazione torbido-grassa.

Praticai diversi esami istologici di cui riferirò i risultati.

Anzitutto esaminai diversi punti della mucosa gastrica: piccola curvatura verso il cardias e verso il piloro, corpo, fondo e grande curvatura. Osservai che la mucosa del fondo, del corpo e della grande curvatura si presentava abbastanza bene conservata, alquanto aumentata di spessore, specie in taluni tratti, con note di infiltrazione granulocitica perighiandolare, e con follicoli linfatici bene evidenti ovunque. Quanto più invece ci si avvicinava alla piccola curvatura, tanto più quella si assottigliava e mostrava evidenti i segni di una spiccata atrofia, con forte riduzione del numero delle ghiandole, con predominio del connettivo, ricco di nuclei, con numerosi corpuscoli di Roussel. In questa parte le piccole cellule rotonde erano molto numerose forse per un loro addensamento più che per aumento reale. Delle ghiandole superstiti taluna si presentava dilatata quasi a formare piccole cisti rivestite da epitelio notevolmente alterato (protoplasma vacuolizzato, nucleo scarsamente colorabile); altre invece di-

mostravano una tendenza rigenerativa degli epiteli: elementi cilindrici molto alti, stipati, a protoplasma intensamente colorato a nucleo ricco di cromatina, in taluni punti polistratificati, poliedrici, come segno di iniziale atipia. Questi fatti rigenerativi più o meno tipici si riscontravano lungo la piccola curvatura anche nelle parti più distanti dal tumore, ove mancava ogni infiltrazione neoplastica dei linfatici nella sottomucosa, muscolare e sierosa.

L'*esame istologico* del tumore dello stomaco diede il seguente reperto: adenocarcinoma midollare molto ricco di cellule epiteliali e povero di stroma, infiltrante tutti gli strati della parete gastrica, estesamente necrotico, con piccole raccolte emorragiche ed infiltrazioni di sangue superficiali con scarso pigmento ematico e con nessun vaso trombizzato o beante visibile.

Ghiandole perigastriche: struttura ghiandolare completamente scomparsa. La maggior parte del tessuto era necrotico, solo alla periferia si riscontravano alcune piccole isole di tessuto neoplastico coi caratteri dell'adenocarcinoma dello stomaco.

Tumore del legamento largo di sin. Il tumore ove era bene capsulato, presentava il tipico reperto di un fibromixoma; ove la capsula si presentava fusa col connettivo del legamento largo dimostrava numerose mostruosità cellulari infiltranti la capsula ed i tessuti circostanti. In questa zona i nuclei erano atipici per forma ed abbondanza di cromatina e numerosi in divisione cariocinetica (fibromixosarcoma).

Fegato: struttura di un tipico stato precirrotico (cirrosi atrofica), con moderato aumento del connettivo perilobulare.

Grosso nodo: la struttura era quella del fibromixosarcoma del leg. largo. Gli elementi maggiormente atipici, in tutto simili a quelli del tumore primitivo, erano come in quello prevalentemente disposti alla periferia del nodo ed infiltravano il parenchima epatico. Nella parte centrale del nodo zone di aspetto mixomatoso con ampie lacune riempite da una sostanza fondamentale omogenea, da cellule stellate e circondate da fasci di cellule fusate.

Piccolo nodo del fegato: la struttura è simile a quella del nodo precedente. La disposizione periferica degli elementi fusati atipici e mostruosi era ancora più evidente; essi costituivano un anello, che infiltrava profondamente il tessuto epatico limitrofo. La parte centrale di questo nodo era quasi completamente costituita da tessuto connettivo lasso, ricco di sostanza fondamentale, di cellule stellate, di istiociti e povero di cellule fusate. In questo tessuto si riconoscevano inoltre zone, che ricordavano gli acini epatici per la loro

forma, per la disposizione dei vasi, per la presenza di tubi biliari e di lacune, che simulavano l'impronta e la disposizione delle cellule epatiche.

Midollo osseo dello sterno (striscio): abbondanti cellule adipose, abbastanza numerose cellule immature della serie bianca, poco numerosi normoblasti, nessun macrocita, megaloblasto od altra forma immatura della serie rossa.

Diagnosi istologica: Gastrite ipertrofica con zone atrofiche della mucosa della piccola curvatura; adenocarcinoma midollare dello stomaco con metastasi alle ghiandole regionali; fibromixosarcoma del legamento largo di sin. con metastasi epatiche. Stato precirrotico del fegato.

Queste le note anamnestiche, i principali dati dell'esame obbiettivo, il decorso clinico ed il reperto anatomopatologico del caso in esame.

Ogni cancro ha le sue particolarità, sia cliniche che anatomopatologiche, perchè ogni ammalato offre caratteristiche speciali di terreno e di reazione, e queste, sebbene comuni, possono presentare qualche interesse. Su taluni particolari mi sembra utile soffermarmi. Anzitutto sulla mancanza di ogni sintomatologia a carico dello stomaco prima dell'ultima malattia: fatto caratteristico dei tumori di quest'organo (Ceconi, Gasbarrini, ecc.) ed anzi posto tra i segni utili per una diagnosi precoce.

In secondo luogo l'anemia che si dimostrò particolarmente intensa fin dall'inizio, senza che fossero occorse ematemesi, melene e mentre il cancro dello stomaco aveva raggiunto uno sviluppo mediocre ed il tumore del legamento largo di sinistra una limitata trasformazione maligna, ambedue con poche metastasi. Nel tumore dello stomaco (da quello del legamento largo non vi poteva essere perdita di sangue) scarsi erano i segni istologici di emorragie in atto, o pregresse. D'altra parte non si riscontrarono metastasi ossee ed il midollo dimostrava una debole attività eritropoietica; infine non bilirubinemia, non urobilinuria. L'anemia non mi sembrerebbe quindi doversi attribuire unicamente ad emorragie occulte, od allo stillicidio dalla superficie ulcerata; ma invece all'intervento di tossine ad azione, piuttosto che emolitica (Gasbarrini, Salomon, Charnass, ecc.) anemizzante, per ipofunzione rigenerativa del mi-

dollo (anemia aplastica) (Roessingh, Matthes, Buccianti e Bordoli, ecc.).

Le tossine, sebbene non dimostrate nella loro essenza, sono generalmente ammesse e vengono rivelate dalla cachessia, dal dimagramento, dalla adinamia, dalla febbre, ecc. Conosciamo poi il modificato ricambio delle cellule tumorali per gli idrati di carbonio: glicolisi aerobia (Warburg), per le sostanze proteiche: elevata proteolisi (Waldemith, Leitz, ecc.) ecc.

Un accenno ora all'etilismo, che ricorreva nell'anamnesi e che al tavolo anatomico trovò riscontro nello stato precirrotico del fegato e probabilmente nella gastrite cronica con zone ipetrofiche o mammellonate in corrispondenza del corpo e lungo la grande curvatura, ed atrofiche verso la piccola curvatura. Considero assieme il processo ipertrofico ed atrofico, poichè si ammette che una gastrite atrofica possa rappresentare l'esito di una ipertrofica, o stato mammellonato (Kaufmann, Faber, ecc.). La mancanza nell'anamnesi di segni di compassione dello stomaco prima dell'insorgere del cancro non mi sembra possa far considerare la gastrite come secondaria al tumore, poichè la paziente fu tenuta, durante la cura, ad una dieta regolata e povera di alcoolici, mentre prima ne abusava, com'era risaputo e come lo attesta l'alterazione del fegato. L'alcool è di frequente causa di gastriti croniche ipertrofiche ed atrofiche.

Interessante mi è poi apparso l'esame istopatologico delle varie parti della mucosa gastrica, inquantochè oggi si tende a ricercare i vari fattori irritanti e le loro manifestazioni infiammatorie croniche, come favorevoli allo sviluppo del cancro.

Le alterazioni che desidero menzionare erano prevalentemente localizzate lungo la piccola curvatura (Magensstrasse), ove la gastrite atrofica era più evidente e consistevano in isole di epiteli rigenerati con caratteri più o meno tipici.

E' noto che i processi progressivi rigenerativi, anche dal punto di vista biochimico, hanno molta affinità coi neoplastici, dai quali però differiscono nella finalità (Rondoni, ecc.) e che ad essi è stata già attribuita una

certa importanza nella genesi dei polipi, degli adenomi e probabilmente anche dei carcinomi (Konietzny, ecc.). Ricordo questi processi perchè oggi si tende a ritenere come note alcune cause oncogene (Rondoni), nel senso di cause favorevoli allo sviluppo dei tumori, mentre tuttora oscuro è il modo con cui questi si manifestano, ossia la loro vera patogenesi. Oltre a tutte le cause chimiche, fisiche, parassitarie, ecc. (concezione esogena), oggi si pensa che non solo i germi embrionali latenti (concezione endogena), secondo la classica teoria di Durante e Cohnheim, ma anche qualsiasi causa proliferante primitivamente finalistica, possa costituire il punto di partenza di un tumore e favorire lo sviamento biologico delle cellule (Fichera, Fischer, Wasels, Rondoni, ecc.).

Con quest'ultime cause mi sembra potrebbe inquadrarsi il caso presente coi processi rigenerativi ad iniziale atipicità riscontrati nella mucosa gastrica.

Ripeto che rimane sempre ignoto come sorga il tumore sopra un terreno predisposto, quali fatti determinino il punto di attacco fra gastrite e tumore; molto frequenti sono le gastriti e i processi rigenerativi e rari fortunatamente, in paragone, i cancri (Boas ed altri).

Il fatto essenziale è sempre l'alterazione o la malattia della cellula. Lontani nondimeno dal riconoscere a base di ogni fenomeno il comportamento singolare di alcuni tumori (sarcoma di Roux) o la spiegazione data alla multicentricità di alcuni altri [induzione, o contatto *malignitatis* da cellula a cellula (Rondoni)]. Infatti anche per questi ultimi tumori si dovrebbe piuttosto riconoscere una attitudine di vari elementi a reagire in modo eguale ad uno stimolo ignoto, come si potrebbe pensare accada nei tumori multipli benigni dello stesso organo ed in tutti gli altri tumori multipli di struttura e malignità diversa, ove è meno probabile la possibilità di una induzione, o contatto.

Ritorniamo al nostro caso: esisterebbe uno stimolo ed un processo infiammatorio cronico, alcool e gastrite, senza evidenti segni clinici di compassione gastrica preesistente al tumore. Un silenzio, o meglio un mancato riscontro della sintomatologia gastrica è facile nei bevitori per il loro tenore di vita; d'altra parte si può

anche ammettere che il processo oncoplastico possa scatenarsi, sotto l'azione di uno stimolo cronico, improvvisamente, appena sia stato sorpassato il *limes* dell'equilibrio intercellulare, o sia avvenuta una completa sensibilizzazione delle cellule verso la proliferazione.

Dagli esperimenti sugli animali (se si possono prendere in considerazione) risulterebbe essenziale una lunga durata dello stimolo (i tumori da catrame dei topi esigono una preparazione di un anno e mezzo, mentre la vita di questi animali, in captività, è in media di due anni). Forse è questa una delle cause per cui le cellule non acquistano tanto facilmente i caratteri trasmissibili (mutazione cellulare) e non più reversibili, che costituiscono l'« *ens malignitatis* ». Naturalmente l'individuo coi suoi caratteri biotipici può concorrere a variare la disposizione e quindi la durata necessaria dello stimolo.

Anatomopatologicamente va ancora ricordato che il caso presente di cancro dello stomaco aveva scarse metastasi, limitate alle ghiandole linfatiche prossimiori della regione. Le metastasi al fegato appartenevano al fibromixosarcoma.

La nostra paziente aveva sorpassato da molti anni la menopausa. La menopausa, con tutte le sue conseguenti e necessarie disfunzioni (squilibrio oncogeno), è già nota come limite oltre al quale i tumori maligni si rivelano più frequentemente.

Va ricordata infine fra i fattori che predispongono allo sviluppo dei tumori la ereditarietà, ammessa sulla base di numerose osservazioni dagli antichi medici ed ora molto discussa.

Del resto è un fatto notevole della biologia la trasmissione ereditaria di nei, verruche, pigmentazioni, malformazioni, ecc. e probabilmente anche di germi embrionali latenti. Alla nostra donna la madre sarebbe morta per un tumore maligno.

Veniamo al tumore del legamento largo. Interessante il fatto che probabilmente solo in un secondo tempo il tumore fibromixomatoso sarebbe degenerato in sarcoma, forse all'insorgere del cancro (scarso sviluppo della parte atipica, sarcomatosa). Qui manca il fattore cronico infiammatorio; il tumore si è sviluppato al di

fuori degli organi che subiscono modificazioni per la funzione loro propria (utero, ovaia, salpingi) o per processi infiammatori cronici. Si è sviluppato invece in una sede nella quale è frequente la possibilità di trovare resti di germi embrionali (condotto di Wolff, di Müller, ecc.). Questo tumore va quindi considerato, dal punto di vista eziologico, secondo l'antica e sempre viva teoria di Durante e Cohnheim.

Nulla di nuovo vi è sulla sua eventuale patogenesi: menopausa, fattore ereditario, qui più facilmente presente. Sulla sua durata non abbiamo segni anamnestici che ci possano illuminare; la sua struttura però e la sua possibile primitiva benignità ci fanno propendere per una durata maggiore di quella del cancro dello stomaco. Questi due tumori sarebbero così originati: uno da germi embrionali, l'altro dalla trasformazione maligna di un processo proliferativo finalistico. E' interessante mettere in evidenza la contemporanea presenza di questi due fattori eziologici, che subirono lo stimolo «*malignae proliferationis*» anche per la difficoltà che si incontrerebbe nell'ammettere eventuali influenze da cellula a cellula in elementi di così diversa origine e natura. La contemporanea presenza in organi e tessuti così dissimili di neoformazioni maligne, pur considerando la rarità dell'evenienza, farebbe pensare non ad una causa che agisca localmente nel singolo organo ed ivi preesistente, ma a qualche cosa di più complesso e generalizzato, ad una causa unica, capace di eccitare continuativamente la proliferazione degli elementi adatti, nei diversi tessuti e nelle diverse sedi. Avvenuta la maturazione dell'organismo verso l'insorgenza di tumori maligni, uno stimolo sufficiente può rendersi palese su più tessuti, quando presentino la disposizione a riceverlo e la capacità ad ammalare. Nello stesso modo in cui nei topi preparati col catrame, il tumore può manifestarsi ove si produca una qualsiasi causa irritante, anche dopo cessate le pennellature.

La presenza simultanea di tumori maligni diversi dimostra poi come non vi è un antagonismo intertumorale, che cioè la proliferazione atipica delle cellule di un tessuto non impedisce quella di elementi diversi e di altri tessuti.

Per la tarda età in cui si sviluppano di preferenza questi tumori maligni, si può anche pensare che un fattore non ultimo sia rappresentato da un tentativo paradossale dell'organismo, nel quale predominano i processi catabolici, a rigenerarsi; da ciò la varietà dei tessuti che possono partecipare a queste rigenerazioni senili non più finalistiche ed il risveglio degli eventuali germi embrionali latenti.

Questa sarebbe una delle cause per cui i tumori multipli maligni si svilupperebbero prevalentemente nell'età avanzata, quando più facilmente sono esaurite le forze equilibratrici e moderatrici dell'organismo, mentre ancora possono persistere le attitudini proliferative di taluni elementi.

BIBLIOGRAFIA

O. Barbacci: Molteplicità dei tumori - « Tumori », 1915, pag. 72 e 429.

A. Bilello e N. Montanini: Pluricità di tumori maligni nello stesso soggetto - « Tumori », f. IV, p. 369, 1931.

E. Buccianti e L. Bordoli: Sui caratteri volumetrici e metabolici delle anemie cancerigne - « Il Cancro », f. IV, pag. 285, 1931.

A. Ceconi: Cancro dello stomaco - « Minerva Medica », n. 35, 1925, pag. 1103, e N. 35 bis, 1925, pag. 1149.

L. Pepino: Doppio tumore delle capsule surrenali - « Minerva Medica », N. 10, 1931, p. 400.

B. Polettini: « Studium », N. 1, 1930, p. 3.

P. Rondoni: « Studium », N. 3, 1931, p. 91.